

# The pursuit of understanding Heart Failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF)

Citation for published version (APA):

Barandiaran Aizpurua, A. (2021). *The pursuit of understanding Heart Failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF)*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Ridderprint.  
<https://doi.org/10.26481/dis.20210326aa>

## Document status and date:

Published: 01/01/2021

## DOI:

[10.26481/dis.20210326aa](https://doi.org/10.26481/dis.20210326aa)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

10

# **SUMMARY/ SAMENVATTING**



## SUMMARY

In the introduction of the thesis we provide an overview of important that steps have been taken for diagnosing and understanding heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in the last decades. We also address how this process have been complicated by the complexity and heterogeneity of the disease and why effective treatments are still lacking.

The first part of the thesis is focused on the challenge of diagnosing HFpEF. Defining clearly which patients suffer from HFpEF is essential, especially because classical heart failure (HF) treatments have failed treating HFpEF as one generic patient population and, thus, phenotype based targeted therapeutic strategies are needed. In **chapter 2** we review why specialized HFpEF outpatient clinics are needed. We discuss how standardized diagnostic work-ups are key to detect the different cardiac and extra-cardiac abnormalities that should be treated, as well as to identify the different pheno-groups that can benefit from specific treatment strategies. Furthermore, we address the need for national and international clinical and research collaboration networks.

In **chapters 3 and 4** we validate and compare two novel algorithms (HFA-PEFF and H<sub>2</sub>FPEF score) to diagnose HFpEF with respect to the current HF guidelines of the European Society of cardiology (ESC). This two chapters show how the way of diagnosing HFpEF has evolved from a static yes/no to a patient classification approach, in which the most challenging patients, the ones with an uncertain diagnosis, get identified and additional tests are recommended.

These studies show that, although these scores are a step forward in the diagnostic process and provide a more realistic picture of the disease, limitations are still present. The main issue relies on the high percentage of patients classified in the intermediate group and who require additional tests asking for enormous logistic changes in the diagnostic process. Furthermore, 40% of our cohort subjects were classified into different likelihood-categories, depending on the score used. These two issues limit the applicability of the scores, both clinically and scientifically. Therefore, although the H<sub>2</sub>FPEF and HFA-PEFF scores can be used for estimating the likelihood of suffering from HFpEF, their limitations and discrepancies require that more uniform diagnostic approaches develop in the future.

The last chapter of this first section, **chapter 5**, evaluates the opportunities offered by phenotyping and elucidating the matrix relating clinical phenotypes and underlying pathophysiological mechanisms in the process of testing the efficacy of novel, targeted interventions in HFpEF. We show how important the role of translational research is in this process. The development of complex animal models that can truly be matched to specific clinical phenotypes is key to evaluate the effect of different therapies and translate them into humans. We also discuss the different trials design models and the pros and cons that implies their use in HFpEF research.

All in all, in section I we address the difficulty of diagnosing HFpEF and we provide new strategies to improve this challenge by underlying the importance of clinical phenotyping as first step for targeted therapy.

In the part II we focus on comorbidities. The most accepted/acknowledged pathophysiological theory proposes comorbidities as a hallmark of HFpEF. A comorbidity driven low grade systemic inflammation is the precursor of different systemic abnormalities such as endothelial and microvascular dysfunction (MVD), myocardial fibrosis and impaired muscle metabolism. These changes are responsible for maladaptive structural and functional cardiac and extra-cardiac alterations that lead to HFpEF. The range of comorbidities related to HFpEF is wide and varies from metabolic impairments such as hypertension, diabetes mellitus, or obesity, to pulmonary or renal disease, anaemia, or iron deficiency.

Iron deficiency is a very common comorbidity in heart failure with reduced ejection fraction and its intravenous supplementation has proven beneficial results to improve exercise capacity, quality of life and prognosis. In **chapter 6** we analyse the role of iron deficiency (ID) on prognosis and exercise capacity in HFpEF. The novelty of the study relies on the deep phenotyped and relatively large amount of studied patients, the evaluation of the prognostic effects of ID in HFpEF, as well as the evaluation of which clinical factors are related to both impaired exercise capacity and ID in HFpEF. This study concluded with a novel finding that ID affects prognosis and impaired exercise capacity in HFpEF. Moreover, impaired exercise capacity is multifactorial. Although ID plays a role, it is not the only factor related to this alteration.

The results of this study show, how intricate the interaction network between the different comorbid conditions is in HFpEF which could be the reason behind the failure of traditional treatment strategies in the general HFpEF population. Therefore, these results underline the importance of systematic and deep phenotyping in HFpEF.

Part III of this thesis studies the role of MVD in the pathophysiology of HFpEF. As previously said, a comorbidity driven systemic inflammation is thought to be responsible for systemic endothelial dysfunction and MVD. Although several studies show that preclinical diastolic dysfunction can develop into HFpEF, the presence of MVD has not been studied in individuals with preclinical diastolic dysfunction. **Chapter 7** studies the association between prediastolic dysfunction and MVD through echocardiographic parameters of diastolic dysfunction or structural abnormalities related to increased LV filling pressures ( $E/e'$  ratio, left atrial volume index (LAVI) and left ventricular mass index (LVMI)), and retinal and skin microvascular function, in the Maastricht Study population cohort. The study concludes there is not an association between flicker light-induced retinal microvascular dilation, skin MVD and diastolic dysfunction. Nevertheless, a negative association between central retinal arteriolar and venular diameters and LAVI was observed. A positive association between central retinal venular diameters and LAVI

has already been shown in other studies. But, the positive association between central retinal arteriolar diameters and LAVI are novel and could indicate the presence of subtle MVD prior to a central retinal arteriolar constriction that could be present in more severe forms of diastolic dysfunction, as is the case in in other diseases such as diabetes mellitus and diabetic retinopathy. In any case, this study opens the door to further studies in which the presence and role of MVD in preclinical diastolic dysfunction, as a precursor for HFpEF, can be studied.

**In chapter 8** we study the presence of coronary and peripheral MVD, as well as impaired skeletal muscle metabolism, in HFpEF and controls matched for hypertension. The novelty of the study relies on the fact that the study evaluates, for the first time, coronary and peripheral microvascular beds, and skeletal muscle metabolism in the same patient population, trying to demonstrate the systemic entity of the disease. For this purpose, besides the standard medical care performed in the specialized HFpEF outpatient clinic (see chapter 2), we performed adenosine stress Cardiac Magnetic Resonance (CMR), <sup>31</sup>P-MRS (Phosphorus Magnetic Resonance Spectroscopy) of skeletal muscle, and peripheral microvascular measurements (skin heat-induced hyperemia, skin flowmotion, and sublingual glycocalyx thickness) in 28 HFpEF patients and 20 matched hypertensive (HT) controls without HF. The study results show that coronary microvascular function as well as skeletal muscle metabolism are impaired in HFpEF compared to hypertensive controls, also after correction for important confounders such as age, blood pressure, renal function or atrial fibrillation. The study was not powered for the measurements of peripheral microvascular function, which were not significantly different between the two groups. These results reinforce the theory of HFpEF being a systemic disease in which not only the heart is altered, but also skeletal muscle metabolism.





## SAMENVATTING

In de introductie van het proefschrift geven we een overzicht van belangrijke stappen welke in de afgelopen decennia zijn gezet voor het diagnosticeren en begrijpen van hartfalen met behouden ejectiefractie (HFpEF). Tevens wordt besproken hoe de complexiteit en heterogeniteit van de ziekte dit proces hebben gecompliceerd en waarom effectieve behandelingen nog steeds ontbreken.

Het eerste deel van het proefschrift is gericht op de uitdaging van het diagnosticeren van HFpEF. Het is essentieel om duidelijk te definiëren welke patiënten aan HFpEF lijden, vooral omdat klassieke behandelingen voor hartfalen (HF) er niet in zijn geslaagd HFpEF als een gehele patiëntenpopulatie te behandelen en er dus fenotype gebaseerde gerichte therapeutische strategieën nodig zijn. In **hoofdstuk 2** bespreken we waarom gespecialiseerde HFpEF poliklinieken nodig zijn. Ook bespreken we hoe gestandaardiseerde diagnostische schema's de sleutel zijn voor detectie van de verschillende cardiale en extra-cardiale afwijkingen die moeten worden behandeld, en om de verschillende fenotype groepen te identificeren die baat kunnen hebben bij specifieke behandelingsstrategieën. Verder wordt de behoefte aan nationale en internationale samenwerkingsverbanden voor zowel kliniek als onderzoek besproken.

In **hoofdstuk 3 en 4** valideren en vergelijken we de nieuwste algoritmen (HFA-PEFF en H<sub>2</sub>FPEF-score) om HFpEF te diagnosticeren in vergelijking met de huidige HF-richtlijnen van de European Society of cardiology (ESC). In deze twee hoofdstukken wordt getoond hoe de wijze om HFpEF te diagnosticeren is geëvolueerd van een statische ja/nee benadering naar een patiënten classificatie, waarbij de meest uitdagende patiënten, degenen met een onzekere diagnose, worden geïdentificeerd en aanvullende testen worden aanbevolen.

Deze studies tonen aan dat, hoewel deze scores een verbeterstap zijn voor het diagnostische proces en een realistischer beeld van de ziekte schetsen, er ook beperkingen zijn. Het belangrijkste probleem is het hoge percentage patiënten welke in de tussengroep zijn geclassificeerd en aanvullende tests nodig hebben, welke enorme logistieke veranderingen in het diagnostische proces vereisen.

Het laatste hoofdstuk van het eerste deel, **hoofdstuk 5**, evalueert de mogelijkheden voor fenotypering en translatie van klinische fenotypen en onderliggende pathofysiologische mechanismen in de zoektocht naar nieuwe werkzame, gerichte interventies in HFpEF. We tonen aan hoe belangrijk de rol van translationeel onderzoek in dit proces is. De ontwikkeling van complexe diermodellen welke gerelateerd zijn aan specifieke klinische fenotypen, is van cruciaal belang om het effect van de verschillende therapieën te evalueren en te vertalen naar de mens. We bespreken tevens de verschillende onderzoeksmodellen en de voor- en nadelen om deze in onderzoek naar HFpEF te gebruiken.

De rode draad van sectie I is de complexiteit om HFpEF te diagnosticeren, waarin we nieuwe strategieën voorstellen om deze uitdaging te verbeteren door middel van klinische fenotypering als eerste stap voor gerichte therapie.

In het tweede deel richten we ons op comorbiditeiten. De meest geaccepteerde pathofysiologische theorie stelt dat comorbiditeiten een belangrijk kenmerk van HFpEF zijn. Een door comorbiditeit aangedreven laaggradige, systemische ontstekingsreactie is de voorloper van verschillende systemische afwijkingen zoals endotheel en microvasculaire disfunctie (MVD), myocardiale fibrose en verminderde spierstofwisseling. Deze veranderingen zijn verantwoordelijk voor ongunstige structurele en functionele cardiale en extra-cardiale veranderingen welke tot HFpEF leiden. Het aantal comorbiditeiten gerelateerd aan HFpEF is groot en varieert van metabool gerelateerd, zoals hypertensie, diabetes of obesitas, tot long- of nierziekten, zoals bloedarmoede of iJzertekort.

IJzertekort is een veel voorkomende comorbiditeit bij hartfalen met een verminderde ejectiefractie. Hierbij heeft intraveneuze suppletie positieve resultaten laten zien om de inspanningscapaciteit, kwaliteit van leven en prognose te verbeteren. In **hoofdstuk 6** analyseren we de rol van iJzertekort (ID) op prognose en inspanningscapaciteit bij HFpEF. De studie is uniek door het breed gefenotypeerde en relatief grote aantal bestudeerde patiënten, de evaluatie van prognostische effecten van ID in HFpEF, evenals de evaluatie welke klinische factoren met beide verband houden, verminderde inspanningscapaciteit en ID in HFpEF. De conclusie van deze studie is dat ID de prognose en verminderde inspanningscapaciteit bij HFpEF beïnvloed. Desalniettemin wordt de verminderde inspanningscapaciteit multifactorieel bepaald. Hoewel ID hier een rol in speelt, is het niet de enige factor die verband houdt met verminderde inspanningscapaciteit.

De resultaten van deze studie tonen aan hoe ingewikkeld het interactienetwerk tussen de verschillende comorbide aandoeningen in HFpEF is, wat de reden kan zijn waarom traditionele behandelstrategieën in de algemene HFpEF-populatie falen. Daarom onderstrepen deze resultaten het belang van systematische en brede fenotypering bij HFpEF.

Het derde deel van dit proefschrift bestudeert de rol van MVD in de pathofysiologie van HFpEF. Zoals eerder vermeld wordt momenteel de theorie aangehouden dat comorbiditeiten leiden tot een systemische ontsteking, welke vervolgens verantwoordelijk is voor systemische endotheel disfunctie en MVD. Hoewel verscheidene onderzoeken aantonen dat preklinische diastolische disfunctie zich kan ontwikkelen tot HFpEF, is de aanwezigheid van MVD niet onderzocht bij personen met preklinische diastolische disfunctie. **Hoofdstuk 7** bestudeert het verband tussen preklinische diastolische disfunctie en MVD middels echocardiografische parameters van diastolische disfunctie of structurele afwijkingen gerelateerd aan verhoogde LV-vullingsdruk ( $E/e'$  ratio, linker atriale volume-index (LAVI) en linker ventrikel massa-index (LVMI)), en microvasculaire functie van retina en huid, in het Maastricht Studie populatiecohort. De studie concludeert

dat er geen verband bestaat tussen retinale microvasculaire dilatatie geïnduceerd door flitsend, MVD van de huid, en diastolische disfunctie. Desalniettemin werd een ~~negatieve~~ associatie waargenomen tussen centrale arteriële retinale en venulaire diameters en LAVI. Een positieve associatie tussen centrale retinale venulaire diameters en LAVI is reeds aangetoond in andere studies, maar de positieve associatie tussen centrale retinale arteriolaire diameters en LAVI is nieuw. Deze positieve associatie kan wijzen op de aanwezigheid van subtiele MVD voorafgaand aan een centrale retinale arteriolaire vernauwing die aanwezig zou kunnen zijn in ernstigere vormen van diastolische disfunctie, zoals het geval is bij verergering van andere ziektes zoals diabetes mellitus met diabetische retinopathie. Deze studie is in ieder geval een aanzet naar verdere studies waarin de aanwezigheid en rol van MVD bij preklinische diastolische dysfunctie, als een voorloper van HFpEF, kan worden bestudeerd.

In **hoofdstuk 8** bestuderen we de aanwezigheid van coronaire en perifere MVD, evenals een verminderd metabolisme in skeletspieren bij HFpEF patiënten en controle patiënten met hypertensie. De studie is vernieuwend omdat het voor het eerst de coronaire en perifere microvasculatuur en het skeletspiermetabolisme bij dezelfde patiëntenpopulatie evalueert. Hiermee trachtte de studie de systemische entiteit van HFpEF aan te tonen. Hiertoe werd naast de standaard medische zorg van de gespecialiseerde HFpEF polikliniek (zie hoofdstuk 2), een adenosine stress Cardiac Magnetic Resonance (CMR), <sup>31</sup>P-MRS (Phosphorus Magnetic Resonance Spectroscopy) van skeletspier en perifere microvasculaire metingen (hyperemie van de huid geïnduceerd door warmte, bloed doorstroming door de huid, en glycocalyxdikte onder de tong) verricht bij 28 HFpEF patiënten en 20 controle patiënten met hypertensie (HT) maar zonder HF. De studieresultaten tonen aan dat de coronaire microvasculaire functie en het skeletspiermetabolisme in HFpEF verminderd zijn vergeleken met hypertensieve controles, ook na correctie voor belangrijke versturende factoren zoals leeftijd, bloeddruk, nierfunctie of atriumfibrilleren. De studie was niet berekend om verschillen in de metingen van de perifere microvasculaire functie aan te tonen, waarin geen significant verschil werd gevonden tussen de twee groepen. Deze resultaten bevestigen de theorie dat HFpEF een systemische ziekte is waarbij niet alleen het hart, maar ook het metabolisme van de skeletspieren wordt veranderd.